

Onion and leek consumption, garlic supplement use and the incidence of cancer

Citation for published version (APA):

Dorant, E. (1994). *Onion and leek consumption, garlic supplement use and the incidence of cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.19941028ed>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19941028ed](https://doi.org/10.26481/dis.19941028ed)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

This thesis concentrates on the relation between the consumption of onions and leeks, the use of garlic supplements and the incidence of cancer.

Results from epidemiologic studies indicate that consumption of onions, leeks, garlic or other *Allium* vegetables, such as chives and shallots, might reduce the risk for various cancer types considerably. It has been suggested that specific chemical compounds typically present in *Allium* plants are accountable for the lower risk. Chapter 2 presents an overview of the literature on the relation between garlic consumption and cancer risk in human populations, as well as on the effect of garlic and garlic constituents on mutagenesis, carcinogenesis and tumour development investigated in *in vitro* and *in vivo* experiments. Epidemiologic studies from China and Italy suggested a decreasing risk for stomach cancer with increasing consumption of garlic or related *Allium* vegetables. The evidence from laboratory experiments was not conclusive yet as to the preventive potential of garlic and garlic compounds, although many *in vitro* and *in vivo* tests indicated that certain 'organosulfur' compounds, which contain large amounts of organically bound sulfur, act antimutagenically and might also inhibit carcinogenesis by inhibition of metabolic activation of procarcinogens, induction of enzymes important for detoxification of carcinogens or by inhibition of tumour promotion. It was concluded that the available evidence from epidemiologic and experimental studies warrants further research into the possible role of garlic in the prevention of cancer in humans.

Some of the potentially chemopreventive compounds from garlic have also been detected in garlic supplements. To gain more insight in the use of dietary supplements in general and of garlic supplements in particular in The Netherlands, data of the first Dutch national Food Consumption Survey, conducted in 1987/88, were analyzed. The results are presented in chapter 3. In this large survey in a representative sample of the Dutch population of 5898 persons aged 1-75 years, information on the use of dietary supplements has been collected by means of a two-day dietary record. More than 17% of the population had been using at least one dietary supplement on at least one day of the survey. Age, sex, season, social class, alternative food habits, smoking and diet were related to the use of supplements. In young persons mainly fluoride and vitamin AD preparations were used, while a shift toward other supplements, like garlic and brewer's yeast preparations, was observed with progressing age. The use of single vitamin C supplements was not related to the level of mean daily vitamin C intake by food consumption.

A substantial part of this thesis is formed by results of The Netherlands Cohort Study on diet and cancer, a large-scale prospective cohort study that was started in 1986 among 120,852 persons aged 55-69 years. An important methodological issue in epidemiologic studies is correct ranking of subjects in distinct exposure categories.

Chapter 4 deals with the relative validity of the open-ended question on the use of dietary supplements included in the self-administered questionnaire used in the Netherlands Cohort Study. Subjects in the validation study were participants of a larger validation study carried out in a randomly selected subgroup (59 men and 50 women) of the cohort, living in 12 municipalities in the eastern and western region of The Netherlands. Questionnaire data on dietary supplement use were compared with reference information from three personal interviews collected by trained dietitians within a period of 10 months. The overall sensitivity of the questionnaire concerning the use of any dietary supplement was 65.9%, the specificity was 98.5%; kappa as measure of agreement was estimated at 0.69. A high percentage of recall was observed among women, users of at least three types of dietary supplements, long-term supplement users and those in the oldest age group. Recall of intake of specific supplements ranged from 77.8% for garlic preparations to 11.8% for 'other' supplements. It was concluded that estimates of consumption of specific supplements (garlic and vitamin preparations) may provide enough precision to correctly classify individuals as user or nonuser of those supplements.

In chapters 5-8, results of the Netherlands Cohort study on diet and cancer are presented, focusing on the consumption of onions and leeks, the use of garlic supplements and the incidence of lung, breast, colon, rectum and stomach carcinoma. The Netherlands Cohort Study on diet and cancer was started among 58,279 men and 62,573 women, sampled from 204 municipal population registries in The Netherlands, by collecting baseline information on usual diet, the use of dietary supplements and other risk factors for cancer (e.g. smoking habits, education, medical history) with a questionnaire. Toenail clippings were collected for use as exposure biomarker. Cancer incidence in the cohort has been measured by record linkage with all nine cancer registries in The Netherlands and with PALGA, the Dutch network and National Database for Pathology. A case-cohort approach was used, in which accumulation of person-time in the cohort was estimated by follow-up of a randomly selected subcohort of 1688 men and 1812 women. For this thesis, analyses are based on histologically confirmed carcinoma diagnosed in the first 3.3 years of follow-up (September 1986 - December 1989). The follow-up for vital status in the subcohort was complete in this period.

After excluding cases with prevalent cancer other than skin cancer and with incomplete or inconsistent dietary information, the following numbers of incident cases with malignant primary carcinoma remained for analysis: 484 lung, 435 breast, 150 and 143 male and female colon, 93 and 57 male and female rectum and 139 stomach carcinoma cases. Dietary data were available for 3123 members of the subcohort (1525 men and 1598 women) without a previous history of cancer other than skin cancer.

We found no evidence of a relation between the consumption of onions or leeks and the incidence of lung carcinoma or any of the four histologic subtypes after controlling for important dietary and nondietary risk factors. The observed rate ratio estimates for lung carcinoma associated with garlic supplement use were inconsistent. The higher risk observed among non-smokers for those using exclusively garlic supplements, compared with those not using dietary supplements, will be investigated further when a larger number of cases is available (chapter 5). For female breast carcinoma, no association was found between onion or leek consumption, the use of garlic supplements and cancer risk (chapter 6). The results of the Netherlands Cohort Study do also not support an inverse association between the consumption of onions and leeks and the incidence of male colon or rectum carcinoma. In women, a lower risk was found for rectum carcinoma among those consuming less than 0.25 onions per day (rate ratio (RR)=0.36, 95% confidence interval (CI) 0.13-0.99) compared to those not consuming onions, but the

trend in the RRs was not statistically significant. All other RRs for female colon and rectum carcinoma associated with onion consumption were slightly higher than one, but not significantly. Leek consumption was not associated with colon and rectum carcinoma incidence in women and the use of garlic supplements was not associated with colon and rectum carcinoma in men and women combined (chapter 7). A significant inverse association was observed between onion consumption and stomach carcinoma risk. The rate ratio for stomach carcinoma for those in the highest onion consumption category (≥ 0.5 onions per day), compared to those not consuming onions, was 0.50 (95% CI 0.26-0.96) after controlling for confounding. The protective effect of onions was restricted to carcinoma risk in the non-cardia part of the stomach (RR=0.31, 95% CI 0.14-0.70, in the highest consumption category), and remained after exclusion of those with a stomach disorder in their history (RR=0.35, 95% CI 0.15-0.86, in the highest consumption category). Neither the consumption of leeks, nor the use of garlic supplements were significantly associated with stomach carcinoma risk (chapter 8).

To account for the possible influence of preclinical disease on dietary intake, all analyses presented in chapters 5-8 were also carried out after exclusion of cases diagnosed during the first follow-up year. The results differed little from those observed for the entire group.

In chapter 9, the results of the Netherlands Cohort Study on diet and cancer presented in chapters 5-8 were discussed within the context of the evidence from earlier epidemiologic studies on Allium vegetable consumption and the risk for cancer. Overall, our results are not in line with those from most case-control studies, except for the lower risk for stomach carcinoma associated with onion consumption. Possible explanations for this discrepancy were considered in chapter 9 and suggestions for future research were made.

Samenvatting

Dit proefschrift gaat over het verband tussen de consumptie van uien en prei, het gebruik van knoflooksupplementen en het risico op kanker.

Uien, prei en knoflook, maar ook andere groenten die behoren tot de Alliums, worden sinds mensenheugenis gebruikt voor het voorkómen en behandelen van allerlei aandoeningen. Een van de mogelijke werkingen zou het voorkómen van kanker kunnen zijn. In een aantal epidemiologische onderzoeken die recent zijn gepubliceerd zijn aanwijzingen gevonden dat consumptie van uien, bieslook, sjalotten, prei, knoflook en ander groenten behorende tot de Alliums, het risico op verscheidene soorten kanker aanzienlijk kan verlagen. In hoofdstuk 2 van het proefschrift wordt een overzicht gegeven van de literatuur op het gebied van knoflook en het risico op kanker. Resultaten uit epidemiologisch onderzoek in China en Italië suggereren dat het risico op maagkanker daalt bij toenemende consumptie van knoflook of andere Alliumgroenten. Aanwijzingen voor een beschermende werking van knoflook verkregen via experimenteel onderzoek zijn nog verre van afdoende. Niettemin blijkt uit veel in vitro en in vivo laboratorium-onderzoek dat bepaalde organische zwavelverbindingen die alleen in Alliumplanten voorkomen, antimutagene activiteit vertonen en mogelijk ook de carcinogene activiteit van verschillende stoffen kunnen tegengaan door remming van metabole activering van procarcinogenen, door inductie van enzymen die een belangrijke rol spelen bij het onschadelijk maken van carcinogene stoffen of door remming van tumorontwikkeling in de promotiefase. De resultaten van epidemiologisch en experimenteel onderzoek samen vormen voldoende reden om de rol van knoflook en knoflookbestanddelen in het voorkomen van kanker bij mensen verder te onderzoeken.

Enkele van de mogelijk beschermende stoffen uit knoflook zijn wellicht ook aanwezig in knoflooksupplementen. Om meer inzicht te krijgen in het gebruik van voedingssupplementen in het algemeen en knoflooksupplementen in het bijzonder in Nederland, zijn de data van de eerste landelijke Voedselconsumptiepeiling geanalyseerd (hoofdstuk 3). In dit onderzoek, dat in 1987 en 1988 werd uitgevoerd bij een representatieve steekproef van 5898 Nederlanders van 1-75 jaar, is informatie verzameld over het gebruik van voedingssupplementen met behulp van een tweedaagse dagboekmethode. Ruim 17% van de Nederlandse bevolking gebruikte een of meer voedingssupplementen op een of beide onderzoeksdagen. Leeftijd, geslacht, rookgedrag, seizoen, sociale klasse, alternatieve voedingsgewoonten en het volgen van een dieet hielden verband met het gebruik van voedingssupplementen. In de jongste leeftijdscategorieën bevonden zich voornamelijk fluoride- en vitamine AD-gebruikers, terwijl bij vorderende leeftijd er een verschuiving optrad naar het gebruik van meer bijzondere preparaten zoals knoflookpillen en biergist. Het gebruik van enkelvoudige vitamine C-preparaten was niet gerelateerd

aan de hoogte van de gemiddelde vitamine C-innemering via de voeding per persoon per dag.

Een substantieel deel van dit proefschrift is gewijd aan de resultaten van de Nederlands Cohort Studie naar voeding en kanker, die sinds 1986 onder 120.852 personen in de leeftijd van 55-69 jaar wordt uitgevoerd. Een belangrijk methodologisch aspect in epidemiologisch onderzoek is het vaststellen of de deelnemers op basis van de meting correct zijn ingedeeld in de verschillende expositie-categorieën. In hoofdstuk 4 zijn gegevens over het gebruik van voedingssupplementen, die zijn gemeten met behulp van een open vraag, vergeleken met referentiegegevens verzameld via interviews. Deze studie maakte deel uit van een grotere valideringsstudie naar de validiteit van de schriftelijke voedselfrequentielijst die in de Nederlandse Cohort Studie naar voeding en kanker wordt gebruikt om de gebruikelijke voedingsgewoonten te meten. De deelnemers aan de valideringsstudie vormden een sub-groep uit het cohort (59 mannen en 50 vrouwen), die twee jaar na de start van het cohortonderzoek elk driemaal zijn geïnterviewd. De interviewgegevens dienden als referentie voor de informatie uit de open vraag naar het gebruik van voedingssupplementen uit de vragenlijst die twee maanden na het laatste interview nogmaals werd ingevuld. Het percentage personen dat op basis van de open vraag terecht als gebruiker van een voedingssupplement werd bestempeld was 65,9%. Het percentage personen dat terecht bij de niet-gebruikers werd ingedeeld was hoger: 98,5%. Kappa, als maat van overeenstemming, was 0,69. Het percentage deelnemers dat zich terecht het supplementgebruik herinnerde was hoger onder vrouwen, onder gebruikers van tenminste drie verschillende supplementen, onder personen die minstens twee jaar supplementen gebruikten en onder de oudere deelnemers. Knoflooksupplementen scoorden het best: 77,8% van de knoflook-supplementgebruikers noemde het gebruik ook in de vragenlijst. Van de mensen die 'overige supplementen' gebruikten, herinnerde zich slechts 11,8% het gebruik ervan. De conclusie op basis van deze studie luidde dat de voor specifieke supplementen (knoflook en vitamines) de informatie gemeten met de open vraag in de vragenlijst goed genoeg is om personen als gebruiker van zo'n supplement in te delen.

In de hoofdstukken 5-8 zijn resultaten uit de Nederlandse Cohort Studie naar voeding en kanker gepresenteerd met betrekking tot het verband tussen de consumptie van uien en prei, het gebruik van knoflooksupplementen en het risico op kanker van de long, borst, colon, rectum en maag. De Nederlandse Cohort Studie is in 1986 gestart onder 58.279 mannen en 62.573 vrouwen afkomstig uit 204 gemeenten verspreid over geheel Nederland, met het verzamelen van gegevens over de gewoonlijke voedselconsumptie, het gebruik van voedingssupplementen en potentiële confounders, zoals rookgewoonten, opleiding en medische voorgeschiedenis. Daarnaast zijn teennagelknipsels verzameld als 'biomarker' van de lichaamstatus van een aantal sporenelementen. De incidentie van kanker in het cohort wordt gemeten door middel van geautomatiseerde koppeling met alle negen regionale kankerregistraties in Nederland, en met PALGA, het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief. Er is voor een zg. case-cohort-benadering gekozen waarbij de persoonsjaren 'at risk' die door het cohort worden opgebouwd, worden geschat aan de hand van gegevens van een aselekt getrokken subcohort van 3500 personen (1688 mannen en 1812 vrouwen). De analyses die in de hoofdstukken 5-8 worden gepresenteerd zijn gebaseerd op de incidentie van kanker in

de eerste 3,3 jaar vanaf de start van het onderzoek (van september 1986 tot en met december 1989). In deze periode was de follow-up van het subcohort volledig.

Na uitsluiting van personen die al voor de start van het onderzoek kanker hadden gekregen of waarvan de vragenlijstinformatie inconsistent of incompleet was, bleven er 484 longkanker, 435 borstkanker, 150 mannen en 143 vrouwen met colonkanker, 93 mannen en 57 vrouwen met rectumkanker en 139 maagkanker cases over. Van het subcohort waren na uitsluiting nog 3123 personen beschikbaar (1525 mannen en 1598 vrouwen). Er werd geen significant verband voor longkanker gevonden met de consumptie van uien en prei na controle voor belangrijke andere risicofactoren, ook niet voor een van de vier histologische subtypen die zijn onderscheiden. De resultaten van de analyses met betrekking tot het gebruik van knoflooksupplementen waren inconsistent. Het risico voor longkanker leek voor mensen die uitsluitend knoflooksupplementen gebruikten verhoogd, vergeleken met personen die geen voedingssupplementen gebruikten, met name onder de niet-rokers. Dit verband zal nader onderzocht worden als er meer cases beschikbaar zijn (hoofdstuk 5). Voor borstkanker bij vrouwen werden geen aanwijzingen gevonden dat er een verband was met de consumptie van uien en prei en het gebruik van knoflooksupplementen (hoofdstuk 6). De analyses voor colon- en rectumkanker zijn afzonderlijk voor mannen en vrouwen verricht. Voor mannen werd geen verband gevonden met het eten van uien en prei en het risico op colon- en rectumkanker. Voor vrouwen werd weliswaar een verlaagd risico voor rectumkanker gezien voor diegenen die hooguit een kwart ui per dag aten vergeleken met degenen die geen uien aten (relatief risico (RR) = 0,36, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0,13-0,99), de trend in de relatieve risico's was niet significant. Consumptie van prei hield ook bij vrouwen geen verband met het risico op colon- of rectumkanker. Voor mannen en vrouwen samen werd geen verband gevonden tussen het gebruik van knoflooksupplementen en het risico op colon- en rectumkanker (hoofdstuk 7). Met betrekking tot het risico op maagkanker lieten de analyses een significant negatief verband zien met het eten van ui. Het risico voor maagkanker voor personen die tenminste een halve ui per dag aten was 0,50 (95% BI 0,26-0,96) ten opzichte van mensen die geen uien aten. Het beschermend effect beperkte zich tot het non-cardia deel van de maag (RR = 0,31, 95% BI 0,14-0,70), en bleef aanwezig na uitsluiting van personen die een maagaandoening in de voorgeschiedenis hadden. Consumptie van prei en het gebruik van knoflooksupplementen hielden geen verband met het risico op maagkanker (hoofdstuk 8).

Om te onderzoeken of preklinische ziekte heeft geleid tot een verandering in de gewoonlijke voedselconsumptie, zijn alle analyses die in de hoofdstukken 5-8 zijn gepresenteerd ook uitgevoerd na uitsluiting van patiënten waarbij kanker in het eerste follow-up jaar werd gediagnosticeerd. De resultaten van deze analyses waren niet wezenlijk verschillend van die voor de totale groep.

In hoofdstuk 9 zijn deze resultaten van de Nederlandse Cohort Studie besproken, samen met uitkomsten van eerder gepubliceerd epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen de consumptie van Alliumgroente en het risico op kanker. Er werd geconcludeerd dat de resultaten uit onze studie niet overeenstemmen met wat uit eerder onderzoek bekend was, behalve het negatieve verband voor maagkanker dat we vonden met de consumptie van ui. Er zijn een aantal mogelijkheden opgesomd ter verklaring hiervan en er werden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek.